

POWERED BY **Dialog****Production of 1-alkyl-5-pyrazolecarboxylate esters useful as intermediates for vasodilators, spasmolytics, insecticides and acaricides****Patent Assignee:** BAYER AG**Inventors:** MATZKE M; MUELLER N**Patent Family**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
DE 19829616	A1	20000105	DE 1029616	A	19980702	200014	B
WO 200001673	A2	20000113	WO 99EP4297	A	19990621	200014	
EP 1091940	A1	20010418	EP 99931126	A	19990621	200123	
			WO 99EP4297	A	19990621		
CZ 200100011	A3	20010411	WO 99EP4297	A	19990621	200130	
			CZ 200111	A	19990621		
US 6297386	B1	20011002	WO 99EP4297	A	19990621	200160	
			US 2001720010	A	20010122		

Pri rity Applications (Number Kind Date): DE 1029616 A (19980702)**Patent Details**

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
DE 19829616	A1		5	C07D-231/14	
WO 200001673	A2	G		C07D-231/00	
Designated States (National): CA CN CZ HU IL JP KR MX PL RU US					
Designated States (Regional): AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE					
EP 1091940	A1	G		C07D-231/00	Based on patent WO 200001673
Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB IE IT LI NL PT SE					
CZ 200100011	A3			C07D-231/00	Based on patent WO 200001673
US 6297386	B1			C07D-231/14	Based on patent WO 200001673

Abstract:

DE 19829616 A1

NOVELTY Production of 1-alkyl-5-pyrazolecarboxylate esters (I) comprises reacting a 2,4-diketo carboxylic acid enolate (II) with an N-alkylhydrazinium salt (III) in the presence of a solvent and water.

DETAILED DESCRIPTION Production of 1-alkyl-5-pyrazolecarboxylate esters of formula (I) comprises reacting a 2,4-diketo carboxylic acid enolate of formula (II) with an N-alkylhydrazinium salt of formula (III) in the presence of a solvent and water:

R1, R4=1-6C alkyl, 3-7C cycloalkyl or optionally substituted 7-12C aralkyl;

R2, R3=H, 1-6C alkyl, 3-7C cycloalkyl or optionally substituted 7-12C aralkyl;

M=metal;

R5=the residue of an organic acid.

ACTIVITY None given.

MECHANISM OF ACTION None given.

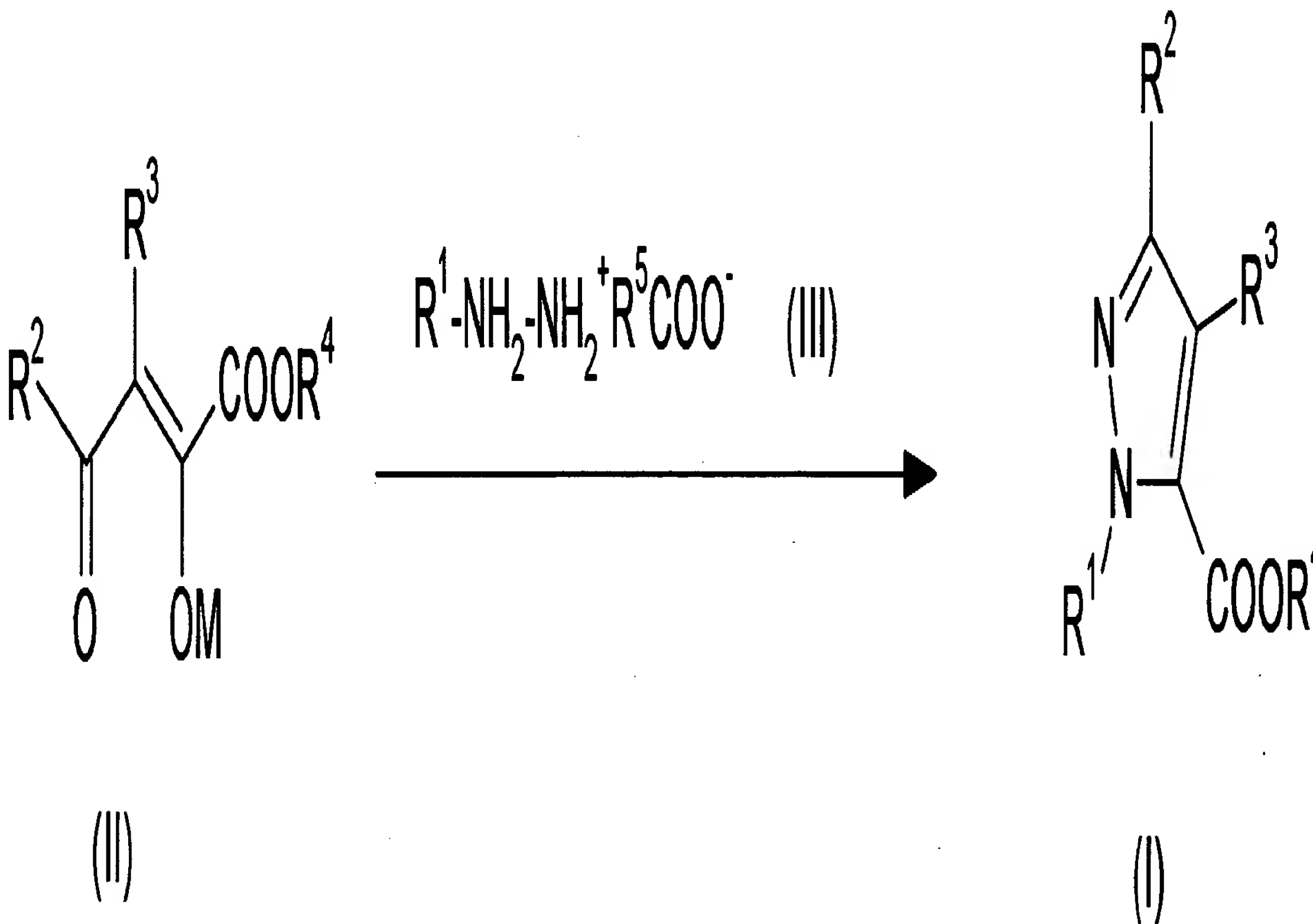
USE (I) are useful as intermediates for drugs with vasodilatory and/or spasmolytic activity (see EP463756, EP526004 and DE1927429) and for pesticides with insecticidal and acaricidal activity (see JP89114466).

ADVANTAGE The product comprises a high proportion (e.g. 54.2%) of the desired isomer and only a small proportion (e.g. 19.5%) of the unwanted 1-alkyl-3-pyrazolecarboxylate isomer.

pp; 5 DwgNo 0/0

Technology Focus:

TECHNOLOGY FOCUS - ORGANIC CHEMISTRY - Preferred Process: The reaction is effected at -20 to +100degreesC for 0.5-12 hours using a (II):(III) molar ratio of 1:5 to 5:1. (II) is prepared by reacting a 2,4-diketo ester with an alkoxide in an organic solvent. (III) is prepared by reacting an aqueous alkylhydrazine solution with an organic acid.



Dialog® File Number 351 Accession Number 12976553

OK

5



⑮ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Off nl gungsschrift**
⑩ **DE 198 29 616 A 1**

⑤ Int. Cl.⁷:
C 07 D 231/14

⑳ Aktenzeichen: 198 29 616.9
㉔ Anmeldetag: 2. 7. 1998
㉕ Offenlegungstag: 5. 1. 2000

DE 198 29 616 A 1

㉑ Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

㉒ Erfinder:
Müller, Nikolaus, Dipl.-Chem. Dr., 40789 Monheim,
DE; Matzke, Michael, Dipl.-Chem. Dr., 42113
Wuppertal, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤④ Verfahren zur Herstellung von 1-Alkyl-pyrazol-5-carbonsäureestern

⑤⑦ 1-Alkyl-pyrazol-5-carbonsäureester werden hergestellt, indem man das Enolat eines 2,4-Diketocarbonsäureesters in Gegenwart eines Lösungsmittels und Wasser mit einem N-Alkylhydraziniumsalz umsetzt. Dieses Verfahren gestattet in einfacher Weise und unter nur geringer Bildung von unerwünschten Isomeren eine besonders wirtschaftliche Herstellung von 1-Alkyl-pyrazol-5-carbonsäureestern.

DE 198 29 616 A 1

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1-Alkyl-, insbesondere auch 1,3-Dialkyl-pyrazol-5-carbonsäureestern, aus dem Enolat von 2,4-Dicarbon-

säureestern und N-Alkylhydraziniumsalzen.

Es ist bereits bekannt, 1-Alkyl-pyrazol-5-carbonsäureester durch Alkylierung von Pyrazol-3-carbonsäureestern mit Alkylierungsmitteln (z. B. Alkylhalogeniden, Dialkylsulfaten oder Alkyltosylaten) herzustellen.

So beschreiben EP-OS 463 756 und EP-OS 526 004 die Herstellung von 1-Methyl-3-n-propylpyrazol-5-carbonsäureethylester durch die Umsetzung von 3-n-Propylpyrazol-5-carbonsäureethylester mit Dimethylsulfat. Offenbar entsteht hier ein Gemisch aus den beiden isomeren N-Methyl-pyrazolen, das aufwendig mittels chromatographischer Methoden aufgetrennt werden muß.

In der DE-OS 19 27 429 wird die Herstellung von 1-Methyl- und 1-Ethyl-3-propylpyrazol-5-carbonsäureethylester aus 3-Propylpyrazol-5-carbonsäureethylester durch Alkylierung mit Dimethylsulfat oder Triethyloxoniumtetrafluorborat beschrieben. Es finden sich keine Angaben zum eventuellen Auftreten von Isomeren, ihrer Trennung oder der Gesamtausbeute des gewünschten Produktes, obwohl aufgrund der bis dahin bekannten Literatur immer mit der Entstehung von Isomerengemischen gerechnet werden muß. So führt die Methylierung von 3,4-Dimethylpyrazol-5-carbonsäuremethylester mit Methyljodid und Natriummethylat als Hilfsbase zu einem Gemisch der isomeren Trimethylpyrazolcarbonsäureester, die man erst "nach mehrfacher Rektifikation" in die Isomeren trennen konnte (J. Prakt. Chem. 126, 198 (1930)). Die Ethylierung von 3-Methylpyrazol-5-carbonsäure-ethylester mit Ethylbromid/Natrium in absolutem Alkohol ergibt ein Gemisch aus 1-Ethyl-3-methyl-pyrazol-5-carbonsäureester und 1-Ethyl-5-methyl-pyrazol-3-carbonsäureethylester im Verhältnis von ca. 1 : 3. D. h. das häufig gewünschte 1,3-Dialkylisomere wird im deutlichen Unterschuß gebildet und erst nach dreimaliger Destillation rein erhalten (Chem. Ber. 59, 603 (1926)).

Die andere, weithin verbreitete Methode, 1-Alkyl-pyrazol-5-carbonsäureester herzustellen besteht in der Umsetzung von 2,4-Diketocarbonsäureestern mit N-Alkylhydrazinen. Auch hier werden Isomerengemische erhalten, die in der Regel überwiegend das häufig unerwünschte Isomere enthalten, was dann ebenfalls ein aufwendiges Trennverfahren nötig macht. So ergibt die Umsetzung von 2,4-Dioxopentancarbonsäureethylester mit Methylhydrazin ein 1 : 1-Gemisch aus 1,5-Dimethylpyrazol-3-carbonsäureester und dem entsprechenden 2,5-Dimethylisomeren (Austr. J. Chem. 36, 135-147 (1983)). Andere Autoren berichten für diese Umsetzung noch ungünstigere Verhältnisse von 35 : 65 (Chem. Ber. 59, 1282 (1926)), die in vergleichenden Laborversuchen bestätigt wurden. Die gleichen Autoren haben mit analogen veretherten Enolen, z. B. mit O-Ethylacetoxalester und Methylhydrazin, noch schlechtere Ergebnisse erzielt (Isomerenverhältnis 15 : 85). In der Regel werden bei diesen Umsetzungen entweder die freien Hydrazine mit dem Diketoester oder das Natriumsalz des Diketoesters (Enolat) und Hydrazinsalze eingesetzt, aus denen das Hydrazin mit Laugen wie Natriumhydroxid oder Soda in Freiheit gesetzt wird.

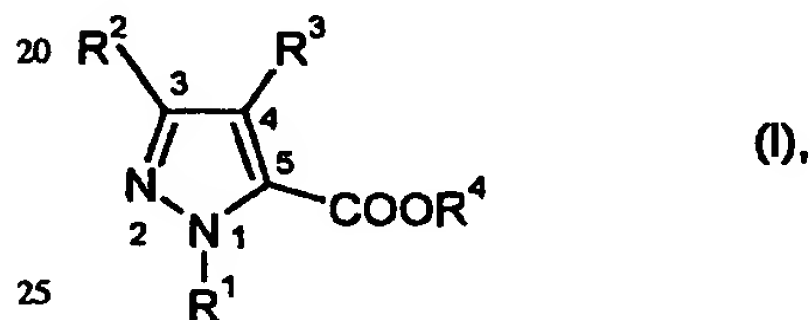
Die bei Herstellungsverfahren des Standes der Technik anfallenden Reaktionsgemische können nicht destillativ aufgearbeitet werden, weil sie Nebenprodukte enthalten, die eine destillative Trennung der beiden gebildeten Isomeren unmöglich machen.

Gemäß einem eigenen älteren Vorschlag werden 1-Alkyl-

pyrazol-5-carbonsäureester hergestellt, indem man das Enolat eines 2,4-Dikatocarbonsäureesters in Gegenwart eines Lösungsmittels, z. B. eines Alkohols, mit einem N-Alkylhydraziniumsalz umsetzt (deutsche Patentanmeldung 19 701 277.9). Dabei ist das N-Alkylhydraziniumsalz aus Alkylhydrazin mit einer Säure in Gegenwart von Alkohol herzustellen. Es müssen dabei Alkylhydrazine in reiner Form gehandhabt werden, was wegen deren Toxizität und explosiven Eigenschaften (siehe Römpp Lexikon Chemie-Version 1.3 (1997) – Methylhydrazin ist ein Rakentreibstoff) nur mit einem besonders großen sicherheitstechnischen Aufwand möglich ist.

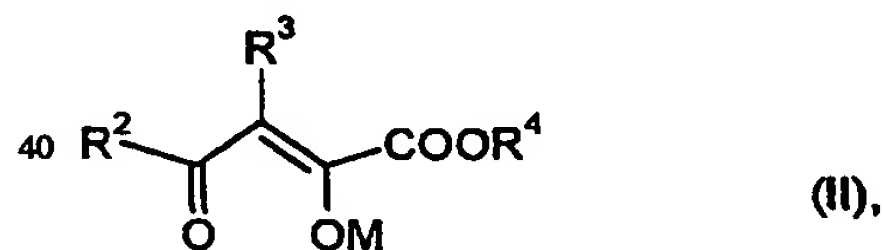
Es besteht deshalb immer noch das Bedürfnis nach einem Verfahren zur selektiven Herstellung möglichst isomerenfreier 1-Alkyl-pyrazol-5-carbonsäureestern, das nicht so hohen sicherheitstechnischen Aufwand erfordert.

Es wurde nun ein Verfahren zur Herstellung von 1-Alkylpyrazol-5-carbonsäureestern der Formel (I) gefunden

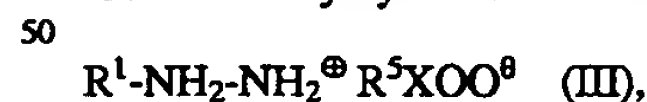


in der
 R^1 und R^4 unabhängig voneinander jeweils für geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl oder gegebenenfalls substituiertes C_7 - C_{12} -Aralkyl und
 R^2 und R^3 unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl oder gegebenenfalls substituiertes C_7 - C_{12} -Aralkyl stehen,

35 das dadurch gekennzeichnet ist, daß man das Enolat eines 2,4-Diketocarbonsäureesters der Formel



in der
 R^2 , R^3 und R^4 die bei Formel (I) angegebene Bedeutung haben und
M für ein Äquivalent eines Metallatoms steht,
in Gegenwart von einem Lösungsmittel und von Wasser mit einem N-Alkylhydraziniumsalz der Formel (III) umsetzt



in der
 R^1 die bei Formel (I) angegebene Bedeutung hat und
 R^5 zusammen mit dem COO^- -Teil für das Anion einer organischen Säure steht.

C_7 - C_{12} -Aralkyl und das daraus bevorzugte Benzyl sowie C_6 - C_{10} -Aryl (später genannt) und das daraus bevorzugte Phenyl (später genannt) können beispielsweise jeweils bis zu zwei Substituenten aus der Gruppe der Halogenatome und der C_1 - C_4 -Alkylreste enthalten.

Als Diketocarbonsäureesterenolate der Formel (II) sind solche bevorzugt, bei denen die Reste R^2 und R^3 unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_4 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Benzyl stehen sowie solche, bei denen der Rest R^4 für geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_4 -Alkyl steht.

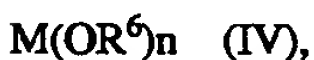
Besonders bevorzugt sind 2,4-Diketocarbonsäureesternolate der Formel (II), bei denen R² und R⁴ jeweils für C₁-C₄-Alkyl und R³ für H stehen.

M in der Formel (II) steht bevorzugt für ein einwertiges Metallatom oder ein Äquivalent eines zweiwertigen Metallatoms. Beispiele sind Lithium, Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium. Besonders bevorzugt sind Natrium, Lithium und Magnesium.

Von den N-Alkylhydraziniumsalzen der Formel (III) sind solche bevorzugt, bei denen R¹ für geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₄-Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Benzyl und R⁵ für geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₇-C₁₂-Aralkyl oder C₆-C₁₀-Aryl stehen, die gegebenenfalls wie oben angegeben substituiert sein können.

R⁵ kann zusammen mit dem COO⁹-Teil auch für ein Anion einer mehrbasischen organischen Säure stehen. Beispiele sind Anionen von Oxal-, Malon-, Bernstein-, Glutar-, Adipin-, Malein-, Fumar-, Äpfel-, Wein- und Zitronensäure, wobei es sich jeweils um Mono- oder Polyanionen handeln kann. Solche Anionen können einen oder mehrere COO⁹-Teile und gegebenenfalls zusätzlich auch COOH-Reste enthalten. Im Falle von Anionen von mehrbasischen organischen Säuren kann das Alkylhydrazin im Verhältnis zur Säure in äquimolaren Mengen oder in Mengen, die der Anzahl der Säuregruppen entspricht, eingesetzt werden.

Die Diketoesternolate der Formel (II) können z. B. aus den entsprechenden, reinen, isolierten 2,4-Diketoestern durch Zugabe eines Alkohols hergestellt werden. Als Alkoholate kommen z. B. solche in Frage, die der Formel (IV) entsprechen



in der

M die bei Formel (II) angegebene Bedeutung hat,

R⁶ für C₁-C₄-Alkyl steht und

n der Wertigkeit von M entspricht.

Die Herstellung der Diketoesternolate der Formel (II) kann in einem Lösungsmittel, beispielsweise in einem C₁-C₄-Alkohol erfolgen.

Diketoesternolate der Formel (II) können auch nach der üblichen Methode durch Kondensation eines Methylalkylketons der Formel (V)



in der

R² die bei Formel (I) angegebene Bedeutung hat, mit einem Oxalester der Formel



in der

R⁴ die bei Formel (I) angegebene Bedeutung hat, hergestellt werden. Auch hier arbeitet man in Gegenwart eines Alkohols, beispielsweise eines Alkohols der Formel (IV) und eines Lösungsmittels. Die dabei erhaltene rohe Reaktionsmischung kann direkt in die Umsetzung mit dem N-Alkylhydraziniumsalz der Formel (III) eingesetzt werden.

Als Lösungsmittel für die Umsetzung der Methylalkylketone der Formel (V) mit Oxalestern der Formel (VI) und Weiterreaktion mit den N-Alkylhydraziniumsalzen der Formel (III) kommen beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol und n-, 1-, s- und t-Butanol in Frage. Das Alkoholat der Formel (IV) kann durch Auflösen eines Alkali- oder Erdalkalimetalls M in dem Al-

kohol hergestellt werden, der dem Alkoholat der Formel (IV) entspricht.

Wasser wird vorteilhafterweise zusammen mit dem Hydraziniumsalz der Formel (III) oder anschließend daran in das Reaktionsgemisch eingebracht.

Das Hydraziniumsalz der Formel (III) kann z. B. durch Mischen eines Alkylhydrazins der Formel (VII)



in der

R¹ die bei Formel (I) angegebene Bedeutung hat,

mit einer Carbonsäure der Formel (VIII) hergestellt werden



in der

R⁵ die bei Formel (III) angegebene Bedeutung hat.

Man kann dabei gegebenenfalls unter Zusatz eines Lösungsmittels, z. B. eines Alkohols arbeiten.

Bevorzugt arbeitet man so, daß man eine Lösung von Hydraziniumsalzen der Formel (III) einsetzt, die man erhalten hat, indem man eine wäßrige Lösung eines Alkylhydrazins (z. B. der Formel (VII)) mit einer Carbonsäure (z. B. der Formel (VIII)) umsetzt. Man kann auf diese Weise den Umgang mit reinen Alkylhydrazinen vermeiden und den für den Umgang mit reinen Alkylhydrazinen erforderlichen großen sicherheitstechnischen Aufwand einsparen. So kann die Wirtschaftlichkeit der Herstellung von 1-Alkyl-pyrazol-5-carbonsäureester beträchtlich erhöht werden.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) werden das Enolat der Formel (II) und das N-Alkylhydraziniumsalz der Formel (III), beide vorteilhafterweise in Form der bei ihrer Herstellung anfallenden alkoholischen bzw. wäßrigen Lösung, zusammengefügt. Eventuell zur Ausfällung neigende Anteile der Enolate oder der N-Alkylhydraziniumsalze können durch Erwärmen und/oder Zugabe von weiterem Lösungsmittel und/oder Wasser wieder in Lösung gebracht oder gehalten werden. Zum Beispiel kann eine alkoholische Enolatlösung zu einer vorgelegten wäßrigen N-Alkylhydraziniumsalzlösung oder umgekehrt eine wäßrige N-Alkylhydraziniumsalzlösung zu einer vorgelegten alkoholischen Enolatlösung zugegeben werden.

Die insgesamt eingesetzten Lösungsmittel- und Wassermengen werden im allgemeinen so gewählt, daß rührbare Suspensionen oder Lösungen vorliegen. Die Gesamtmenge Lösungsmittel plus Wasser pro Mol Reaktionsansatz kann z. B. zwischen 100 und 2000 ml liegen. Bevorzugt beträgt diese Menge 200 bis 1000 ml, besonders bevorzugt 250 bis 500 ml. Von der Gesamtmenge Lösungsmittel plus Wasser können beispielsweise 10 bis 60 Gew.-%, vorzugsweise 15 bis 40 Gew.-% Wasser sein.

Das Molverhältnis für die Umsetzung der Diketoesternolate der Formel (II) mit den N-Alkylhydraziniumsalzen der Formel (III) kann in weiten Grenzen schwanken, beispielsweise von 5 : 1 bis 1 : 5. In einer bevorzugten Ausführungsform werden etwa äquimolare Mengen Diketoesternolat der Formel (II) und N-Alkylhydraziniumsalz der Formel (III) zur Reaktion gebracht, beispielsweise 0,9 bis 1,1 Mole Diketoesternolat der Formel (II) pro Mol N-Alkylhydraziniumsalz der Formel (III).

Die Alkoholatmenge zur Herstellung des Diketoesternolats kann ebenfalls in weiten Grenzen schwanken. Vorzugsweise ist sie zumindest äquimolar.

Wird der Diketoester in einem vorgeschalteten Schritt wie oben beschrieben aus einem Keton der Formel (V) und einem Oxalsäureester der Formel (VI) hergestellt, so können auch deren Molverhältnisse variieren. Bevorzugt arbeitet

man mit einem leichten Unterschub, z. B. je mit einem Unterschub von 1 bis 10 Mol-% an dem Keton der Formel (V) bezogen auf den Oxalester der Formel (VI) und das Alkoholat der Formel (IV). Die beiden letzteren werden bevorzugt in etwa äquimolaren Mengen zueinander eingesetzt. Die Molverhältnisse betragen dann beispielsweise 0,9 bis 0,99 Mol Keton der Formel (V) zu 0,9 bis 1,1 Mol Oxalsäureester der Formel (VI) zu 0,9 bis 1,1 Mol Alkoholat der Formel (IV).

Bei der Herstellung des N-Alkylhydraziniumsalzes der Formel (III) aus einem Alkylhydrazin der Formel (VII), vorzugsweise einer wäßrigen Lösung eines Alkylhydrazins der Formel (III), und einer Carbonsäure der Formel (VIII) kann das Molverhältnis der beiden Einsatzstoffe ebenfalls in weiten Grenzen schwanken. Bevorzugt ist eine Menge von 1 bis 1,5 Mol Säure pro Mol Alkylhydrazin. Besonders bevorzugt ist der Einsatz äquimolarer Mengen Alkylhydrazin und Carbonsäure.

Ein Überschuß an Carbonsäure der Formel (VIII) ist vorteilhaft, wenn Alkoholat der Formel (IV) im Überschuß vorliegt. Dann kann dieser Alkoholatüberschuß mit dem Säureüberschuß neutralisiert werden.

Die Reaktionstemperaturen für die Umsetzung der Reaktionspartner der Formel (II) und (III) können z. B. zwischen -20 und +100°C liegen, bevorzugt zwischen 0 und 80°C, besonders bevorzugt zwischen 20 und 50°C. Dies gilt auch für die Temperaturen während der Nachrührzeiten.

Die Reaktionszeiten (Zusammengeben der Reaktionspartner + Nachrührzeit) können z. B. zwischen 0,5 und 12 Stunden, bevorzugt zwischen 1 und 8 Stunden, besonders bevorzugt zwischen 2 und 5 Stunden betragen. Für das erfindungsgemäße Verfahren werden bevorzugt folgende Verbindungen der Formel (II) eingesetzt:

2,4-Diketopentancarbonsäureethylester als Natrium-, Lithium-, Kalium- oder Magnesiumenolat, 2,4-Diketoheptancarbonsäureethylester, 2,4-Diketoheptancarbonsäureethylester, 2,4-Diketoheptancarbonsäureethylester und 2,4-Diketo-3-ethylpentancarbonsäureethylester (jeweils in Form ihrer Natrium-, Lithium-, Magnesium- oder Kaliumenolatsalze) und Methyl-, n-Propyl-, i-Propyl- und n-, i-, s- und t-Butylester der zuvor genannten Diketocarbonsäuren ebenfalls in Form der genannten Enolatsalze.

N-Alkylhydraziniumsalze der Formel (III) sind bevorzugt Methylhydraziniumformiat, -acetat, -propionat, -butyrat, -isobutytrat, -benzoat, -oxalat und -succinat, N-Propylhydraziniumformiat, -acetat, -propionat, -butyrat, -isobutytrat und -benzoat, Ethylhydraziniumformiat, -acetat, -propionat, -butyrat, -i-butytrat, -benzoat, -oxalat und -succinat sowie die Hydraziniumsalze von i-Propyl-, n-Butyl-, t-Butyl-, Benzyl- und n-Pentylhydrazin mit den vorgenannten Carbonsäureanionen.

Eine allgemeine Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens, beispielhaft an der Umsetzung von 2,4-Diketoheptancarbonsäureethylester-Natrium-Salz mit Methylhydraziniumformiat erläutert, ist wie folgt:

Aus 2-Pentanon und Oxalester wird mit Natriummethylat als Hilfsbase in Ethanol das Natriumsalz des 2,4-Diketoheptancarbonsäureethylesters analog bekannter Vorschriften hergestellt (siehe z. B. Organikum, 19. Aufl., S. 490 (1993)). Diese Lösung wird, um Ausfallen des Enolates zu verhindern, auf 50°C gehalten und innerhalb von 1 Stunde zu einer zuvor hergestellten Lösung von Methylhydraziniumformiat in Wasser gegeben (Methylhydrazin in Wasser vorlegen, Essigsäure zutropfen). Man rührt eine angemessene Zeit nach, destilliert das überschüssige Ethanol ab und versetzt mit Toluol und gegebenenfalls weiterem Wasser. Zur Verbesserung der Trennung der Phasen kann man gegebenenfalls ein geeignetes Tensid, z. B. ein Alkansulfonat, zufügen

und/oder die Ionenkonzentration in der wäßrigen Phase erhöhen, z. B. durch Zusatz eines Salzes. Die Toluolphase wird abgetrennt, die wäßrige Phase noch 2 mal mit Toluol extrahiert und nach Vereinigung der organischen Phasen diese mit Wasser reextrahiert. Das Wasser kann gegebenenfalls eine Säure und/oder ein Salz enthalten. Die toluolische Lösung des Rohpyrazols wird durch Destillation des Lösungsmittels eingengt und der Rückstand im Vakuum fraktioniert destilliert. Die beiden isomeren Pyrazole lassen sich ohne großen Trennaufwand in reiner Form isolieren.

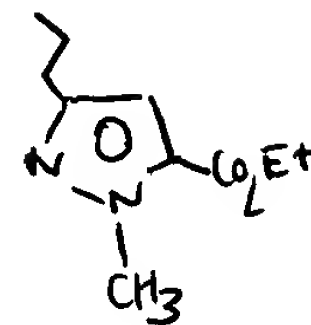
Es ist ausgesprochen überraschend, daß auch in Gegenwart von Wasser der Einsatz der N-Alkylhydraziniumsalze zur Herstellung von N-Alkylpyrazolen die Regioselektivität günstig beeinflusst. Nach dem Stand der Technik wird beim Einsatz freier Alkylhydrazine (ob als solche eingesetzt oder durch Alkalilaugen aus ihren Salzen freigesetzt ist unerheblich) das unerwünschte Isomere mit dem Alkylrest am von der Carboxylgruppe entfernteren Stickstoff bevorzugt gebildet, während der Einsatz von N-Alkylhydraziniumsalzen der Formel (III) bevorzugt das gewünschte Isomere (I) liefert, bei dem die Alkylgruppe an dem Stickstoff steht, der der Carbonylgruppe im Pyrazol am nächsten steht. Überraschenderweise kann man durch die erfindungsgemäße Gegenwart von Wasser den Aufwand für die Handhabung von reinem Alkylhydrazin vermeiden und trotzdem das gewünschte Isomere in hohen Anteilen erhalten.

1-Alkyl-pyrazol-5-carbonsäureester der Formel (I) sind wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen mit gefäßverändernder und/oder krampflösender Wirkung (siehe EP-OS 463 756, EP-OS 526 004 und DE-OS 19 27 429) sowie zur Herstellung von Pestiziden mit insektizider und akarizider Wirkung (siehe JP-OS 89-114 466).

Beispiel

1-Methyl-3-n-propylpyrazol-5-carbonsäure-ethylester

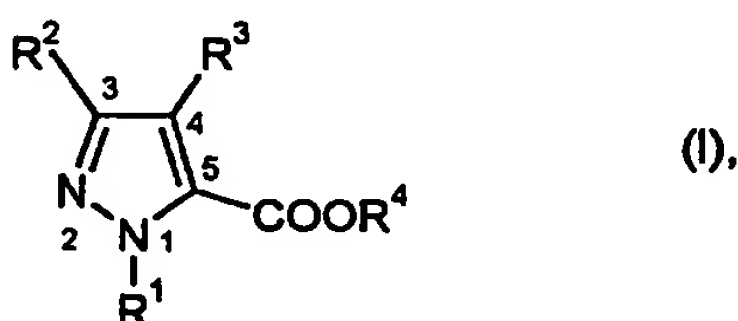
In einem 1 l-Vierhalskolben wurden 146,1 g Oxalsäurediethylester vorgelegt und dazu 86,1 g Pentanon-2 und 3 g Ethanol gegeben. Unter Rühren wurden bei 25 bis 40°C 340,3 g einer 20 gew.-%igen Natriummethylatlösung innerhalb von einer Stunde zudosiert, anschließend wurde mit 3 g Ethanol nachgespült. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei 50°C und anschließend 1 Stunde bei 80°C gerührt und nachfolgend auf 50°C abgekühlt. In einem weiteren Kolben wurden während der Nachrührzeit 126,7 g einer 40 gew.-%igen wäßrigen Methylhydrazin-Lösung vorgelegt, hierzu 66 g Essigsäure innerhalb von einer Stunde bei 5 bis 30°C zutropft und anschließend auf 0°C gekühlt. Zu diesem Gemisch wurde die oben hergestellte, auf 50°C gehaltene 2,4-Diketoheptansäureethylesterenolat-Lösung innerhalb von 2 Stunden zutropft, so daß die Temperatur des Reaktionsgemisches zwischen 0 und 10°C und die Temperatur der 2,4-Diketoheptansäureethylesterenolat-Lösung bei ca. 50°C gehalten wurde. Es wurde mit 3 g Ethanol nachgespült. Anschließend wurde Lösungsmittel abdestilliert, bis eine Sumpftemperatur von 88°C erreicht war. Der Sumpf wurde abgekühlt und unter Rühren mit 300 ml Toluol, 500 ml Wasser und 45 g Mersolat® H 30 und 20 g Natriumchlorid versetzt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und mit 100 ml Toluol gewaschen. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit 210 g 10 gew.-%iger Schwefelsäure und 200 ml 10 gew.-%iger Natriumchloridlösung gewaschen und anschließend bei 60 mbar eingengt, bis eine Sumpftemperatur von 70°C erreicht wurde. Es wurde 211 g eines braunen Öles erhalten, dessen Zusammensetzung 54,2 Gew.-% an 1-Methyl-3-n-propylpyrazol-5-carbon-



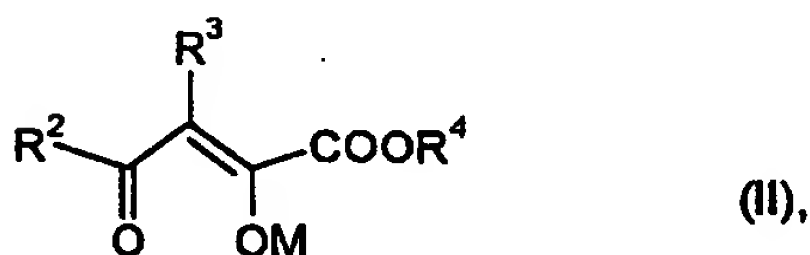
säure-ethylester und 19,5 Gew.-% des "Fehlisomeren" 1-Methyl-5-n-propylpyrazol-3-carbonsäure-ethylester enthält, was einer Rohausbeute von 58,3% der gewünschten Verbindung entspricht.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 1-Alkyl-pyrazol-5-carbonsäureestern der Formel (I)



in der
R¹ und R⁴ unabhängig voneinander jeweils für geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl oder gegebenenfalls substituiertes C₇-C₁₂-Aralkyl und
R² und R³ unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl oder gegebenenfalls substituiertes C₇-C₁₂-Aralkyl stehen,
dadurch gekennzeichnet, daß man das Enolat eines 2,4-Diketocarbonsäureesters der Formel



in der
R², R³ und R⁴ die bei Formel (I) angegebene Bedeutung haben und
M für ein Äquivalent eines Metallatoms steht,
in Gegenwart von einem Lösungsmittel und von Wasser mit einem N-Alkylhydraziniumsalz der Formel (III) umgesetzt



in der
R¹ die bei Formel (I) angegebene Bedeutung hat und
R⁵ zusammen mit dem COO⁻-Teil für das Anion einer organischen Säure steht.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Diketocarbonsäureesterenolaten der Formel (II) um solche handelt, bei denen die Reste R² und R³ unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Benzyl stehen sowie solche, bei denen der Rest R⁴ für geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₄-Alkyl und bei denen M für Lithium, Natrium, Kalium, Calcium oder Magnesium steht.
3. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den N-Alkylhydraziniumsalzen der Formel (III) um solche handelt, bei denen R¹ für geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₄-Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Benzyl und R⁵ für geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₇-C₁₂-Aralkyl oder C₆-C₁₀-Aryl stehen, die gegebenenfalls substituiert sein können.
4. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch ge-

kennzeichnet, daß in Formel (III) R⁵ zusammen mit dem COO⁻-Teil für ein Anion einer mehrbasischen organischen Säure wie Oxal-, Malon-, Bernstein-, Glutar-, Adipin-, Malein-, Fumar-, Äpfel-, Wein- oder Zitronensäure steht.

5. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man Wasser zusammen mit den N-Alkylhydraziniumsalz der Formel (III) oder anschließend daran in das Reaktionsgemisch einbringt.
6. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Lösung eines N-Alkylhydraziniumsalzes der Formel (III) einsetzt, die durch Umsetzung einer wäßrigen Lösung eines Alkylhydrazins mit einer Carbonsäure erhalten wurde.
7. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man die Diketoesterenolate der Formel (II) aus den entsprechenden, reinen, isolierten 2,4-Diketoestern durch Zugabe eines Alkoholats in Gegenwart eines Lösungsmittels herstellt.
8. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß pro Mol Reaktionsansatz 100 bis 2000 ml Lösungsmittel oder Wasser vorliegen.
9. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Molverhältnis für die Umsetzung der Diketoesterenolate der Formel (II) mit den N-Alkylhydraziniumsalzen der Formel (III) zwischen 5 : 1 und 1 : 5 liegt und für die Herstellung des Diketoesterenolats die Alkoholatmenge zumindest äquimolar ist, wobei dann die Molverhältnisse 0,9 bis 0,99 Mol Keton der Formel (V) zu 0,9 bis 1,1 Mol Oxalsäureester der Formel (VI) zu 0,9 bis 1,1 Mol Alkoholat der Formel (IV) betragen.
10. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionstemperatur für die Umsetzung der Reaktionspartner der Formeln (II) und (III) zwischen -20 und +100°C und die Reaktionszeiten zwischen 0,5 und 12 Stunden liegen.

- Leerseite -